TRAVAIL FAIT AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

INFLUENCE DE QUELQUES SUBSTANCES SUR L'EXCITABILITÉ RÉFLEXE DES CENTRES RESPIRATOIRES ET CARDIO-INHIBITEURS BULBAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

HUBERT VERDIER
Médecin diplômé de la Confédération Suisse
Ancien assistant des Hôpitaux de
Genève et Lausanne

GENÈVE

IMPRIMERIE « GUTENBERG » 14, RUE DE HOLLANDE ET RUE DE HESSE, 16
1921

Thèse No. 1003.

Nous adressons tous nos remerciements au Professeur F. Battelli, qui nous a permis de travailler dans son laboratoire, et qui nous a dirigé de ses conseils, et spécialement au Dr. L. Stern, qui grâce à sa science et à son amitié, nous a aidé et nous a facilité notre travail.

Genève, le 23 Nov. 1921.

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Mr. le Professeur Battelli, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 VI 1921.

LE DOYEN

H. Cristiani

I. INTRODUCTION ET HISTORIQUE.

Ce travail a pour but d'examiner les variations de l'excitabilité réflexe des centres respiratoires et du centre cardio-inhibiteur bulbaire produite par certains corps appartenant au groupe des stimulants cardiaques et des nervins.

Nota: Les expériences exposées dans ce travail ont été faites en 1918-1919. Les résultats ont été communiqués en partie à la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève en 1920

Centre respiratoire.

A côté du centre respiratoire proprement dit, on admet généralement l'existence d'un centre inhibiteur de la respiration. L'action de ce centre devient manifeste dans certaines conditions pathologiques, et surtout dans l'asphyxie où après une phase de dyspnée violente et de convulsions, on constate une pause respiratoire préterminale suivie des respirations terminales.

J. L. Prevost et L. Stern (1) ont pu montrer, par de nombreuses expériences, que les centres inhibiteurs de la respiration présentent une résistance plus faible dans certains états tels que l'asphyxie ou l'anémie, que les centres respiratoires proprement dits. En soumettant les animaux à l'asphyxie ou à l'anémie préalables, ces auteurs ont réussi à supprimer dans les essais d'asphyxie consécutifs, la pause respiratoire prèterminale, dûe à l'excitation du centre d'arrêt, sans supprimer les respirations terminales dûes aux centre respiratoires propremens dits.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0055

Ils constatent en outre, que l'action du centre inhibiteur de la respiration, s'observe aussi bien sur les animaux ayant subi la section de l'axe cérébrospinal au-dessus du bulbe, que sur la tête séparée du corps au-dessous du bulbe, ce qui permet de situer le centre d'arrêt dans le bulbe. Landergreen (2) est arrivé à la même conclusion, se basant sur le fait qu'au moment de la pause préterminale le centre cardio-inhibiteur du vague offre un maximum d'excitation. Landergreen émit l'hypothèse, que les centres d'arrêt de la respiration, sont voisins des centres inhibiteurs du coeur et sont excités simultanément avec ceux-ci.

Excitation directe et réflexe des centres respiratoires

Le centre respiratoire, qui est considéré généralement comme un centre automatique, dont l'activité est mise en jeu normalement par la véinosité du sang, peut être influencé en outre par l'application directe à la moelle allongée, de divers excitants. Il peut aussi être influencé d'une manière réflèxe, par l'excitation des nerfs centripèdes de même que par l'excitation de certains centres nerveux supérieurs. Langendorf (3) a examiné l'effet de l'excitation directe de ce centre, par des agents chimiques, mécaniques et électriques. Il constata que chez le lapin chloralisé, l'excitation directe de la moelle allongée au niveau du centre respiratoire produit un arrêt des mouvements respiratoires.

Markwald (4) qui a étudié l'effet de l'application directe, de diverses substances chimiques sur la moelle allongée, ainsi que l'influence des températures élevées, a démontré que l'application directe de la chaleur sur la moelle allongée produit une accéléra-

tion des mouvements d'inspiration, analogue à celle obtenue par l'élévation de la température du courant sanguin.

Des résultats analogues, c'est-à-dire soit arrêt soit accélération des mouvements respiratoires, ont été obtenus par excitaion des voies afférentes des centres respiratoires. Ces voies peuvent être représentées soit par des fibres venant des centres cérébraux, soit par les divers nerfs centripètes.

Ainsi, Spencer (5) constata chez le singe l'arrêt des mouvements respiratoires par l'excitation de la partie basilaire du tractus olfactorius. Gourewitch (6), produisit chez le lapin un arrêt respiratoire prolongé en excitant le nerf olfactif par des vapeurs d'ammoniaque ou par d'autres gaz irritants ainsi que par l'électrisation de la muqueuse nasale.

Christiani (7) obtient une accélération de la respiration par l'excitation du nerf optique et du nerf acoustique.

Les fibres sensibles du nerf trijumeau ont une action particulièrement forte sur le centre respiratoire. Ainsi comme l'a constaté Kratschmer (8), dans la narcose par le chloroforme l'excitation des terminaisons sensibles du trijumeau par les vapeurs de chloroforme peut provoquer l'arrêt de la respiration en expiration.

C'est aussi à l'excitation des fibres sensibles du trijumeau qu'on doit attribuer d'après Frédéricq (9) l'arrêt immédiat de la respiration, observé chez certains animaux, lorsqu'on leur plonge la tête dans l'eau. L'effet de l'excitation des fibres centripètes du nerf vague, sur les mouvements respiratoires, a fait l'objet de nombreuses recherches. Krimer (10) constate que l'excitation galvanique du vague provoque un mouvement d'inspiration. Le même ré-

sultat fut obtenu plus tard par Traube avec l'excitation électrique du vague. En 1868, Hernig et Breuer (11) étudièrent l'effet produit sur les mouvements respiratoires par l'excitation normale des terminaisons pulmonaires du vague, et cherchèrent à déterminer le mécanisme de l'action de ce nerf sur le rythme de la respiration. Ayant constaté que chez les mammifères normaux, à nerfs vagues intacts, d'une part chaque insuflation artificielle amène par réflexe une expiration, et vice versa, et que d'autre part cet effet ne se produit plus après la section des deux vagues, ces auteurs arrivèrent à la conclusion que chaque inspiration provoque par voie réflexe une expiration, tandis que chaque expiration provoque une inspiration par l'intermédiaire les fibres du vague. Ce nerf contiendrait ainsi des fibres excitatrices et des fibres inhibitrices pour chacun de ces deux mouvements respiratoires. La double vagotomie, détruisant ce système régulateur de la respiration, produit une inspiration à caractère dyspnéïque où les mouvements respiratoires sont plus rares et séparés par des pauses plus longues. Le nerf laryngé supérieur contient également des fibres sensibles, dont l'excitation influence entre autre les mouvements respiratoires . Les effets provoqué par l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur ont été mis en évidence par Bidder (12) et par Blumberg (13) et sont les suivants :

1° Douleurs et toux, 2° mouvement rythmique de déglutition, 3° arrêt de la respiration en expiration,qui se manifeste surtout sur les animaux anesthesiés,comme l'a constaté Rosenthal. Plus récemment Prévost et Stern (14) ont cherché à dissocier ces divers

réflexes provoqués par l'excitation du laryngé supérieur en soumettant l'animal à l'anesthésie graduée,à l'asphyxie et à l'anémie passagères des centres nerveux. Ils ont constaté que les trois phénomènes réflexes provoqués par l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur,peuvent être dissociés expérimentalement. L'automatisme des mouvements respiratoires subsiste après la disparition de tous les réflexes, comme il reparaît en cas de restauration des fonctions des centres, avant tout autre phénomène réflexe.

L'inhibition réflexe de la respiration est la dernière à disparaitre, et reparaît la première, en cas de restauration des fonctions. Le réflexe de déglutition lui succède.

Par contre le réflexe de la sensibilité générale, (douleur) et la toux, ne se manifestent que si l'excitabilité est peu modifiée par les anesthesiques par l'asphyxie, ou par l'anémie des centres nerveux.

Des effets sur les centres respiratoires peuvent être provoqués en outre par l'excitation de divers nerfs sensibles.

Ainsi on provoque chez le lapin une sorte de tétanos respiratoire, en lui plongeant le train postérieur dans de l'eau froide, tandis que le fait de lui plonger la tête dans l'eau froide produit l'arrêt de la respiration, comme l'a constaté Frédéricq. D'après les observations de Budge (15) et celles de Graham (16), l'excitation du nerf splanchnique produit un arrêt respiratoire très marqué.

D'après Levandowskyz,(17) l'excitation faible des divers nerfs spinaux produirait un réflexe inspirateur, tandis que l'excitation

forte de ces mêmes nerfs provoquerait outre la douleur une expiration forcée.

Excitation chimique des centres respiratoires.

Les centres respiratoires peuvent être influencés par diverses substances chimiques, soit d'une manière directe, soit d'une manière indirecte. Parmi les substances qui excitent directement les centres respiratoires,il faut citer en premier lieu les divers acides qui agissent par suite de l'abaissement de l'alcalinité normale du sang.

Ainsi s'explique la dyspnée constatée dans la fièvre, le diabète et d'autres intoxications où il y a formation de produits acides. La dyspnée ainsi provoquée peut être facilement enrayée par l'introduction dans le sang d'alcali en quantité suffisante pour neutraliser les acides produits.

Toutes les substances volatiles excitent les centres respiratoires. Parmi les substances les plus connues, il faut citer l'hydrogène sulfureux, l'acide cyanhydrique, l'acide carbonique, le chloroforme, l'éther, l'alcool, le nitrite d'amyle. Ces substances ont été administrées, soit en inhalation, soit par voie sous-cutanée. Les divers excitants du système nerveux central sont en même temps des excitants des centres respiratoires. Ainsi la strychnine, le camphre, la caféïne, la cocaïne et l'atropine sont des excitants énergiques des centres respiratoires. Dans la pratique médicale on emploie comme stimulant des centres respiratoires surtout le camphre,la caféïne et l'atropine.D'autres substances,surtout celles du

groupe de l'opium, ont un effet déprimant sur les centres respiratoires. Ainsi, après administration de morphine, le rythme respiratoire se ralentit considérablement. Parmi les substances dont l'effet sur les centres respiratoires est produit d'une manière indirecte, il faut citer les divers antipyrétiques qui ralentissent la respiration par suite de l'abaissement de la température du sang, et en outre les substances chimiques qui agissent sur les centres respiratoires par voie réflexe, en excitant les terminaisons de certains nerfs sensibles, comme par exemple l'ammoniaque ou l'acide acétique, placé sous le nez de l'animal.

Centres cardiaques. Les centres cardiaques sont influencés directement par la constition chimique et physique du sang. Ainsi la diminution de la teneur du sang en oxygène, en d'autres termes l'asphyxie, provoque un ralentissement des battements cardiaques par suite de l'excitation du centre modérateur; par contre après section préalable des deux nerfs vagues ou après élimination de l'action des vagues par l'atropine, l'asphyxie provoque une accélération des battements cardiaques par suite de l'excitation du centre accélérateur cardiaque.

L'anémie artificielle des centres, par compression ou par ligature des artères, agit de la même manière que l'asphyxie. Ici encore le ralentissement ne se produit pas après section des deux nerfs vagues. L'augmentation de la pression sanguine produit un ralentissement cardiaque, tandis que l'abaissement de la pression provoque l'accélération des pulsations. L'effet de la pression est un effet direct sur le centre cardiaque et n'est pas dû

à une excitation réflexe partant du dépresseur. En effet le résultat reste le même après section du dépresseur et s'obtient aussi bien, lorsqu'on limite les changements de la pression uniquement au système circulatoire cérébral. Toutefois Pagano soutient que dans l'action dûe à la pression, il ne s'agirait pas d'une excitation directe du centre cardiaque, mais d'une action réflexe dont le point de départ serait la carotide.

L'augmentation de la température du sang du système circulatoire cérébral, soit par injection de sang chauffé à 47° dans la carotide interne, soit par injection d'une solution salée chaude, produit un ralentissement cardiaque, tandis que l'abaissement de la température du sang produit une accélération des pulsations cardiaques.

Il faut noter tout particulièrement l'action réciproque entre les centres respiratoires et les centres cardiaques bulbaires. Ainsi l'inspiration proque une accélération des pulsations cardiaques, tandis que l'expiration les ralentit. Cet effet est peu visible pendant la respiration normale de l'homme, mais apparaît nettement dans la respiration forcée.

Les centres cardiaques bulbaires peuvent être influencés d'une manière réflexe par l'excitation de nerfs divers centripètes. Il faut remarquer que d'une manière générale les réflexces agissant sur les centres cardiaques influent également sur la respiration et la pression. Il s'en suit que dans beaucoup de cas à côté de l'effet réflexe primitif, il peut se produire un effet secondaire dû à l'action de la respiration et de la pression.

Parmi les nerfs centripètes dont l'excitation se répercute sur les centres cardiaques, il faut citer en première ligne les nerfs centripètes partant du coeur lui-même. Par l'excitation électrique de ces fibres nerveuses, on produit chez les mammifères, suivant le cas, un ralentissement ou une accélération des pulsations cardiaques, et consécutivement un abaissement ou une élévation de la pression sanguine. L'excitation du bout central des branches extra-cardiaques du vague produit un ralentissement des pulsations. La compression du coeur produit une accélération des pulsations cardiaques en supprimant le tonus du vague. D'autre part c'est à une exagération du tonus du vague que serait dû le ralentissement cardiaque observé dans l'expiration forcée, le rire, la toux, dans divers états pathologiques et dans la célèbre expérience de Valsalva. Il s'agit problablement dans ces cas de réflexes à point de départ péricardique.

Parmi les nerfs centripètes du coeur une place à part est occupée par le nerf dépresseur. L'excitation électrique du bout central de ce nerf produit le ralentissement des battements cardiaques et une chute considérable de la pression. Le ralentissement des pulsations cardiaques ne s'obtient pas après section des deux nerfs vagues. Le ralentissement des pulsations cardiaques a été observé par Pagano par l'excitation chimique de l'endothélium de la carotide primitive. Cet auteur attribue l'excitation du centre modérateur cardiaque par l'élévation de la pression non à une excitation directe de ce centre, mais à un réflexe provoqué par la compression de l'endothélium vasculaire. Parmi les autres nerfs sensi-

bles dont l'excitation se répercute sur les centres bulbaires cardiaques les plus importants sont le trijumeau et le vague. On connait l'effet provoqué par l'irritation de la muqueuse nasale, par des gaz irritants. Outre l'arrêt de la respiration on constate immédiatement un ralentissement des pulsations cardiaques par suite de l'excitation des terminaisons sensibles du trijumeau. De même l'excitation de la muqueuse du larynx au-dessous des cordes vocales et l'excitation du bout central du laryngé supérieur produit chez le chien et le lapin un ralentissement cardiaque. C'est à cette excitation de la muqueuse nasale et laryngée par les vapeurs de chloroforme et d'éther qu'on attribue l'arrêt du coeur constaté parfois dans les premières phases de la narcose par ces substances.

Le ralentissement et même l'arrêt du coeur peut en outre être provoqué par de fortes excitations mécaniques ou électriques appliquées sur l'abdomen. Cet effet ne se produit plus après la section des deux nerfs vagues comme on le démontre facilement par l'expérience classique de Golz. La voie centripète de ce réflexe est le sympathique, soit le splanchnique. Du reste les divers nerfs sensibles peuvent réagir d'une manière réflexe sur les mouvements cardiaques, soit en provoquant leur ralentissement, soit en produisant une accélération.

Le nombre des substances qui peuvent influencer l'activité cardiaque est très considérable.L'action de ces substances peut s'exercer soit sur le muscle cardiaque ou les éléments nerveux intra-cardiaques, soit sur les centres extra-cardiaques. Dans cet exposé nous nous limiterons aux substances qui agissent sur les centres cardia-

ques bulbaires, soit en augmentant, soit en diminuant leur activité. D'une manière générale il est assez difficile et souvent même impossible, dans le cas d'agents hypertenseurs de discerner l'action directe de ces agents sur le centre, et l'action secondaire dûe à l'élévation de la pression. On sait depuis les expériences de Bernstein (19) que le tonus du centre modérateur ou du centre du vague dépend de la pression sanguine. Ce tonus augmente avec l'élévation de la pression. L'abaissement de la pression a pour conséquence une accélération des pulsations, et en même temps une diminution de la sensibilité du centre modérateur vis-à-vis des excitations réflexes.

Il s'en suit, que tous les agents chimiques qui modifient la pression sanguine modifient secondairement le rythme cardiaque. Ainsi le pouls se ralentit sous l'action de la strychnine qui élève la pression; il s'accélère par contre sous l'action du nitrite d'amyle qui abaisse la pression sanguine.

Il sortirait du cadre de ce travail de passer en revue toutes les substances qui modifient l'activité cardiaque. Le nombre de ces substances est très grand et leur mode d'action est très varié. On peut les grouper en deux groupes, 1° les substances excitantes, 2° les substances paralysantes du coeur.

Les substances excitantes présentent un intérêt particulier au point de vue thérapeutique car même lorsque leur effet est passager, elles permettent souvent dans les cas graves où il y a menace de collapsus de soutenir l'équilibre en augmentant l'énergie du coeur défaillant.

Quant aux substances produisant un effet paralysant sur l'activité cardiaque elles sont fort nombreuses et leur mode d'action est varié. D'une manière générale l'action de ces diverses substances excitantes et paralysantes est fort complexe et s'exerce souvent simultanément sur les centres nerveux extra-cardiaques et sur le coeur lui-même.

RECHERCHES PERSONNELLES.

Il résulte de ce court aperçu bibliographique que les centres respiratoires et cardiaques bulbaires peuvent être influencés de différentes manières par des substances chimiques appliquées directement ou apportées par le courant sanguin et, que d'autre part, leur activité peut être modifiée sous l'influence d'excitations appliquées à la périphérie et transmise à ces centres par la voie nerveuse centripète.

Les centres respiratoires et cardiaques présentent en outre une dépendance réciproque considérable de sorte que la modification d'activité de l'un influence l'activité de l'autre; c'est pourquoi la plupart des agents exercent leur action simultanément sur les deux espèces de centres sans qu'il soit toujours possible de décider lequel des deux est affecté primairement.

Dans nos recherches, nous nous sommes appliqués à examiner le changement d'excitabilité réflexe du centre cardiaque et surtout du centre respiratoire bulbaire sous l'influence d'un certain nombre de substances appartenant au groupe de l'opium, et au groupe des stimulants cardiaques.

Méthode expérimentale.

Les expériences ont été effectuées sur différentes espèces animales: chien, chat, lapin et cobaye.

Le procédé opératoire est le suivant:
L'animal est fixé sur le dos et anesthésié à l'éther. On met à nu l'artère carotide ou l'artère fémorale suivant la taille de l'animal, et la veine jugulaire ou la veine fémorale, on y introduit des canules soit pour l'enregistrement de la pression sanguine, soit pour l'injection de diverses solutions.

On prépare le nerf vague, et dans certains cas aussi le nerf dépresseur.

La pression sanguine est enregistrée à l'aide du kymographion de Ludwig mis en rapport par une canule de François-Franck avec l'artère. La respiration est enregistrée à l'aide d'un double tambour de Marey, attaché sur le torax de l'animal, et communiquant avec un tambour de Marey muni d'un levier inscripteur. L'inscription des mouvements respiratoires se fait sur le même cylindre que l'inscription des pulsations cardiaques.

L'excitation des nerfs vagues et dépresseurs se fait par un courant induit dont l'intensité est graduée à l'aide du chariot de Dubois-Reymond. Les électrodes sont appliquées soit sur le bout central, soit sur le bout périphérique du nerf suivant qu'il s'agit de produire un effet réflexe, c'est-à-dire un effet sur le centre ou un effet direct sur le coeur.

L'animal étant ainsi préparé on attend jusqu'à ce qu'il soit revenu de la narcose. On enregistre la pression sanguine et la

respiration et on établit le seuil d'excitabilité des divers nerfs en déterminant le courant minimun nécessaire pour produire un effet net, soit sur la respiration, en excitant le bout central du nerf vague, soit sur les pulsations cardiaques en excitant le bout central du dépresseur de Cyon ou le bout périphérique du nerf vague. Par ce procédé nous déterminons l'excitabilité réflexe des centres respiratoire et cardiaque bulbaires de même que l'excitabilité directe des éléments nerveux modérateurs du coeur auxquels aboutissent les fibres centrifuges du nerf vague.

Ayant ainsi établi le seuil d'excitabilité des centres respiratoire et cardiaque, on administre la substance dont on veut étudier l'action sur ces centres. La substance dissoute dans la solution physiologique est injectée à l'aide d'une seringue dans la veine jugulaire, fémorale ou auriculaire, suivant l'espèce animale. On procède ensuite de nouveau à l'examen de l'excitabilité des divers centres par la méthode que nous venons d'exposer. Il va de soi que l'augmentation de l'excitabilité se manifeste par l'abaissement du seuil d'excitabilité : c'est-à-dire que le courant minimum nécessaire pour produire l'effet pourra être d'autant plus faible que l'excitabilité sera augmentée, et vice-versa.

Dans toutes nos expériences, le courant électrique est fourni par la bobine secondaire du chariot de Dubois-Reymond, alimentée par un accumulateur de 2 volts. L'intensité relative du courant employé est désigné dans nos expériences par une fraction ayant comme dénominateur le chiffre indiquant la distance entre les deux bobines. Ainsi si pour obtenir un effet net en excitant le nerf

par le courant induit il faut rapprocher les deux bobines jusqu'à une distance de 40 unités nous dirons que le courant employé est de 1/40 et que l'excitabilité du nerf ou du centre est de 40. Nous désignons donc l'excitabilité par un chiffre indiquant la distance maxima entre les deux bobines capable de produire un effet net.

Comme nous l'avons déjà indiqué, nous nous sommes limités à l'étude d'un certain nombre de susbtances appartenant au groupe de l'opium et à la catégorie des stimulants cardiaques au point de vue de leur action sur l'état d'excitabilité réflexe des centres respiratoires et cardiaques.

Nos expériences étant trop nombreuses pour pouvoir être rapportées toutes en détail, nous nous contenterons de ne citer ici que les expériences types pour chacune des substances étudiées.

Action des substances du groupe de l'opium.

Les substances de ce groupe étudiées par nous sont: la morphine, l'héroïne, la codéïne et le pantopon.

Il a été établi par divers auteurs que la morphine a un effet électif sur le centre respiratoire. En effet, de faibles doses de morphine suffisent pour rendre la respiration plus lente et plus profonde. Le centre respiratoire devient moins excitable et pour provoquer le réflexe respiratoire, il faut employer des excitations plus énergiques. Ces effets de la morphine sont utilisés dans certaines conditions pathologiques où les mouvements respiratoires sont trop rapides et trop superficiels, comme c'est le cas dans les maladies de coeur et dans la fièvre.

L'héroïne et le pantopon produisent des effets analogues. Quant

à la codéïne, on l'utilise en thérapeutique surtout comme substance diminuant ou abolissant le réflexe de la toux.

M O R P H I N E .

Expér. N° 1

Chat mâle de 3200 gr.

Anesthésie par l'éther.

Canule dans la veine jugulaire. Canule de François-Franck dans la carotide reliée à un kymographion. Mise à nu et préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague. Pneumographe sur le torax.

4. h. 5. L'animal étant revenu de la narcose, on excite le bout périphérique et le bout central du nerf vague pour établir le courant minimum capable de produire un effet net. L'électrisation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 ralentit nettement les battements cardiaques. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30, ne produit pas d'effet marqué sur la respiration.

4 h. 10 Injection dans la jugulaire de 1 cm3 d'une solution de chlorydrate de morphine à 1 %

La respiration est ralentie et plus profonde.

4 h. 15 L'excitation du bout central du vague par un courant de 1/30, produit un arrêt respiratoire prolongé.

L'excitation du bout périphérique du vague par un courant de 1/20 , produit le même effet sur le coeur qu'avant l'injection de morphine.

4 h. 20 2ème injection de 1,5 cm3 de morphine à 1% dans la veine jugulaire.

La respiration devient encore plus lente.

4 h. 25 L'excitation du bout central du vague par un courant de 1/40 produit un arrêt respiratoire prolongé.

(Tracés N° 1).

1. = rythme respiratoire avant l'injection de morphine

e = excitation du bout central du vague par un courant de 1/30 avant l'injection.

2 = rythme respiratoire après l'injection de 0,01 g. de morphine.

e' = excitation du bout central du vague par un courant de 1/30 après l'injection.

B. H E R O I N E .

Expér. N°2

Lapin femelle de 1500 gr.

anesthésie par l'éther. Canule de François-Franck dans la carotide, reliée à un kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague. Pneumographe fixé sur le thorax.

4 h. 30. L'animal étant complètement remis, on excite le bout central du nerf vague.

L'électrisation par un courant de 1/40 produit un arrêt respiratoire de courte durée (seuil de l'excitation)

4 h. 35. Injection dans la veine auriculaire de 2 cm3 d'une solution d'Héroïne à 1%. La respiration devient plus lente et plus profonde.

4 h. 38. L'excitation du bout central du vague par un courant de 1/40 produit un arrêt respiratoire prolongé.

(Tracé N° 2)

e = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40

r = rythme respiratoire après l'injection d'héroïne

e'= excitation du bout central du vague après l'injection d'héroïne.

C. C O D E I N E .

Expér. N°3

Lapin mâle de 1600 gr.

anesthésie légère par l'éther. Canule dans la jugulaire, Canule de François-Frank dans la carotide, reliée au kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague. Pneumographe de Marey sur le thorax.

6 h. 25. Début de l'expérience.

L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/10 produit un court arrêt de la respiration.

L'excltation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/18 produit un effet net sur le coeur.

6 h. 28. On injecte 2 cm3 d'une solution de codeïne à 2% dans la veine jugulaire.

Le rythme respiratoire devient plus long et plus profond.

6 h. 35 L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30 produit un long arrêt respiratoire.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague produit un effet identique sur le coeur.

6 h. 40. 2ème injection de 2 cm3 de la solution de codeïne à 2% dans la veine jugulaire.

L'animal est très excité.

L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30 ne produit pas d'arrêt e la respiration.

L'animal semble intoxiqué.-

6 h. 48. L'animal meurt.

(Tracé N° 3)

e = excitation du bout central du nerf vague avant l'injection

r = rythme respiratoire après l'injection de codéïne

e' = excitation du bout central du nerf vague après l'injection.

D. P A N T O P O N .

Expér. N°4

Lapin de 1850 gr.

anesthésie légère par l'éther. Canule dans la jugulaire. Canule de François-Franck dans la carotide reliée à un kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague. Préparation du bout central du dépresseur. Pneumographe de Marey sur le thorax.

2 h. 15 L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 produit un très faible effet sur la respiration qui devient plus rapide et plus superficielle.

2 h. 17 L'excitation du bout central du dépresseur par un courant de 1/40 produit la chute de la pression et le ralentissement du coeur.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 produit un ralentissement considérable du coeur.

2 h. 20 Injection intrapéritonéale de 5 cm3 d'une solution de pantopon à 2%.

2 h. 28 Pas de changement dans le rythme respiratoire. L'excitation du bout central du nerf vague avec un courant de 1/40 produit un arrêt de la respiration plus prononcé.

2 h. 35 Le rythme respiratoire est ralenti, les mouvements sont plus profonds, l'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 produit un arrêt prolongé de la respiration.

L'effet produit par l'excitation du dépresseur et du bout périphérique du nerf vague n'a pas varié.

2 h. 50. répétition de l'épreuve de l'excitabilité. Les résultats sont identiques. L'animal dort tranquille.

(Tracé N° 4)

e = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40.

I = injection de pantopon

e' = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 immédiatement après l'injection

e " = excitation identique 15 minutes après l'injection.

Il ressort de cette observation dont les résultats ont été confirmés par d'autres que le pantopon au même titre que les autres dérivés de l'opium augmente considérablement l'effet inhibiteur sur le centre respiratoire produit par l'excitation du bout central du nerf vague. S'agit-il d'une augmentation de l'excitabilité d'un centre inhibiteur ou bien d'un affaiblissement du centre moteur? Pour des raisons que nous expliquerons plus loin, nous admettons que c'est probablement à une augmentation de l'excitabilité du centre inhibiteur qu'est dû le ralentissement du rythme respiratoire constaté régulièrement dans l'empoisonnement par les divers dérivés de l'opium.

Dans une série d'expérience nous avons examiné un certain nombre de substances au point de vue de leur action antagoniste à celle des opiacées sur les centres respiratoires.

Parmi les résultats obtenus, nous ne rapportons que ceux que nous avons constatés pour le carbonate de soude et le camphre.

CARBONATE de SODIUM

On admet généralement que la dyspnée constatée dans divers états pathologiques tels que la fièvre, le coma diabètique, ainsi qu'après un travail forcé, est due à une diminution de l'alcalinité du sang. Cette dyspnée peut être enrayée par l'administration d'alcali en grande quantité. Il nous a paru intéressant de rechercher l'effet produit par l'injection de carbonate de soude sur l'excitabilité des centres respiratoires chez l'animal normal ainsi que chez l'animal traité par les divers opiacés.

A titre d'exemple nous rapportons les expériences suivantes :

Expér. N° 5

A. MORPHINE et CARBONATE de SODIUM

Chat mâle de 3.200 gr.

Anesthésie légère à l'éther. Canule dans la jugulaire. Canule de François-Franck dans la carotide, reliée à un kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague. Double tambour de Marey sur le

thorax pour enregistrer la respiration. Canule dans le bout périphique de la carotide.

4 h. 5. L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 produit un ralentissement marqué du coeur.
L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/20 provoque un arrêt de la respiration de courte durée.

4 h. 10. Injection dans la jugulaire de 1 cm3 d'une solution de morphine à 1 %
Le rythme respiratoire se ralentit et s'amplifie.

4 h. 15. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30 produit un long arrêt de la respiration.
L'excitation du bout périphérique du nerf vague, par un courant de 1/20 produit le même effet qu'avant l'injection.

4 h. 20. 2ème injection de 1,5 cm3 d'une solution de morphine à 1 %.
Le rythme respiratoire se ralentit encore plus.
L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 produit un long arrêt de la respiration.

4 h. 25. Injection dans la veine jugulaire de 2 cm3 d'une solution de carbonate de soude à 6 %.

4 h. 28. 2ème injection de 2 cm3 de cette même solution dans la jugulaire
La respiration s'accélère.
L'excitation du bout central du nerf vague par un courant

de 1/30 produit un arrêt de la respiration beaucoup plus court qu'avant l'injection de carbonate.

4 h. 30. 3ème injection de 2 cm3 dans la carotide périphérique. L'animal est très excité.

Le rythme respiratoire redevient normal, l'excitation du bout central du nerf vague, par un courant de 1/20, et même de 1/10 ne produit pas d'effet sur la respiration.

En résumé l'injection de carbonate de sodium a supprimé l'effet de la morphine sur les centres respiratoires

(Tracé N° 5.)

1 = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/20

2 = excitation du nerf vague par un courant de 1/30 après l'injection de morphine

3 = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/10 après la 3ème injection de Na 2 CO 3.

B. CARBONATE de SODIUM et HEROINE.

Expér. N° 6

Lapin de 1900 gr.

Anesthésie légère à l'éther. Canule dans la carotide périphérique. Canule de François-Franck dans la carotide reliée à un kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague.

6 h. 10. L'excitation du bout central du nerf vague avec un courant de 1/30 produit un arrêt net de la respiration. L'excitation du bout périphérique du nerf vague avec un courant de 1/20 produit un effet net sur le coeur.

6 h. 15. L'injection dans le bout périphérique de la carotide, de 2 cm3 d'une solution de carbonate de soude à 6 %. L'animal s'agite un peu.

6 h. 18. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 ainsi qu'avec un courant de 1/20 ne produit pas d'effet sur la respiration.

6 h . 22. Injection dans la veine auriculaire de 1 cm3 d'une solution d'Héroïne de 1 %.
On observe le ralentissement passager de la respiration, puis le rythme respiratoire se rétablit mais il reste un peu moins rapide qu'avant l'injection d'héroïne.

6 h. 25. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30 est sans effet.

En résumé, l'administration préalable de carbonate de sodium a supprimé l'effet normal de l'héroïne sur le rythme respiratoire et sur l'excitation réflexe des centres respiratoires.

(Tracé N° 6)

e = excitation du bout central du nerf vague à l'état normal

e'= idem après l'injection de carbonate

e"= idem après l'injection d'héroïne.

HEROINE ET CARBONATE DE SODIUM.

Exper: N° 7

Lapin femelle de 1950.

Anesthésie légère à l'éther.

Canule dans le bout périphérique de la carotide. Canule de François-Franck dans la carotide reliée à un kymographion.

Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague.

Pneumographe sur le thorax, pour enregistrer la respiration.

4 h. 30. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 produit un court arrêt de la respiration.

4 h. 35. Injection dans la veine auriculaire de 2 cm3 d'une solution d'héroïne à 1 %

Les mouvements respiratoires deviennent plus lents et plus profonds.

L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 produit un long arrêt de la respiration.

4 h. 40. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 5 cm3 de carbonate de soude à 6 %

4 h. 41. Le rythme respiratoire s'accélère.

L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40 ne produit aucun effet sur la respiration. Même résultat négatif avec un courant de 1/20 et 1/30.

4 h. 45. Injection de 3 cm3 d'une solution d'héroïne de 1 % dans la veine auriculaire.

Après un ralentissement passager la respiration redevient presque plus rapide qu'avant l'injection.

4 h. 50. L'excitation du bout central du bout du nerf vague avec un courant de 1/30 ou de 1/20 est sans effet.

En résumé l'injection de Na2 CO3 a enrayé l'action normale de l'héroïne sur les centres respiratoires. L'excitabilité réflexe des centres inhibiteurs paraît complètement abolie.

(Tracé N° 7)

1 = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/40

2 = idem après injection d'héroïne

3 = excitation par un courant de 1/20 après l'injection de carbonate de sodium.

CAMPHRE.

Parmi les effets produits par ce corps, nous n'envigerons que ceux se rapportant à la respiration et à la circulation.

L'effet est plus net sur la circulation de l'individu déjà malade que chez l'indivinu normal, où cet effet passe le plus souvent inaperçu.

Le camphre à appartient la catégorie des substances volatiles qui excitent le système nerveux central en général et en particulier le centre respiratoire, sur lequel il agit d'une façon analogue à la cafeïne et à l'atropine. Aussi emploie-t-on le camphre, concurremment avec ces deux dernières substances, comme antagoniste de la morphine pour stimuler les mouvements respiratoires qui, sous l'action de la morphine, tendaient à se ralentir et même à s'arrêter.

A titre d'exemple nous rapportons les deux expériences suivantes :

Exper: N° 8

Lapin mâle de 2100 gr.

Anesthésie légère par l'éthèr, canule dans la jugulaire, Canule de François Franck dans la carotide, reliée à un kymographion, préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague.

3 h. 30. L'Excitation du bout central du nerf vague avec un courant de 1/20 produit un arrêt de la respiration.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 produit un ralentissement net sur le coeur.

3 h. 35. On injecte dans la jugulaire 1 cm3 d'huile camphrée à 20 %.

L'animal est très excité, s'agite, convulse, crie puis se calme peu à peu.

3 h. 40. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/20 ne produit pas d'arrêt de la respiration.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 produit sur le coeur un ralentissement beaucoup plus faible qu'auparavant.

3h. 48. L'animal meurt dans des convulsions.

Il résulte de cette expérience que le camphre renforce l'activité cardiaque et diminue d'autre part l'effet modérateur produit sur le coeur par les excitations du bout périphérique du nerf vague. En outre il supprime l'activité du centre d'arrêt respiratoire qui ne réagit plus à l'excitation réflèxe du bout central du nerf vague.

TRACE N° 8

E. = excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/20

E.1 = idem après l'injection de camphre.

A. CAMPHRE et HEROINE.

Expér: N°9

Lapin de 1850 gr.

Anesthésie légère à l'éther,

Canule dans la jugulaire, Canule de François-Frank dans la carotide, reliée à un kymographion. Préparation du bout central et du bout périphérique du nerf vague et du dépresseur. Double tambour de Marey sur le thorax.

3 h. L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/30 produit un ralentissement du coeur.

L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/10 produit un arrêt de la respiration.

L'excitation du bout central du nerf dépresseur par un courant de 1/20 produit un abaissement marqué de la pression.

3 h.05. Injection dans la jugulaire de 1 cm3 d'huile camphrée à 20%.

L'animal est pris de convulsions.

Pendant les convulsions, l'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/10 produit un arrêt de la respiration.

3 h. 10. Injection de 0,5 cm3 d'huile camphrée à 20 %. L'animal présente des convulsions légères.

3 h. 13. L'animal est calmé, respire régulièrement.

3 h. 15. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/10 ne produit aucun effet sur la respiration.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague par un courant de 1/20 ne produit pas d'effet sur le coeur.

Avec un courant de 1/10 on constate un léger ralentissement.

L'excitation du bout central du dépresseur par un courant de 1/10 produit une légère baisse de la pression sanguine.

3 h 20. Injection dans la jugulaire de 1 cm3 d'une solution d'héroïne à 2 %

3 h 22. La respiration se ralentit légèrement (moins qu'habituellement sous l'action de l'héroïne seule)

3 h 24. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/20 et de 1/10 reste sans effet sur la respiration.

3 h 26. Deuxième injection de ½ cm3 de la solution d'héroïne à 2 %.

3 h 29. L'excitation du bout central du nerf vague par un courant de 1/30 et même de 1/10 reste toujours sans effet sur la respiration.

3 h 30. L'excitation du bout central du nerf dépresseur par un courant de 1/10 produit un léger abaissement de la pression sanguine.

Tracé N° 9.

e = excitation du bout central du nerf vague normal

e'= idem après l'injection du camphre,pendant les convulsions

e"= idem 10 minutes après l'injection du camphre

e*= idem après l'injection successive du camphre et de l'héroïne.

Il ressort de cette expérience que chez l'animal traité préalablement par le camphre, l'administration d'héroïne ne

provoque pas l'effet habituel sur la respiration, consistant en un ralentissement du rythme respiratoire et en une augmentation de l'excitabilité réflexe du centre inhibiteur de la respiration.

CONSIDERATIONS GENERALES

Des expériences rapportées dans ce travail il résulte que l'arrêt respiratoire produit normalement par l'excitation électrique du bout central du vague était plus prolongé et s'obtenait plus facilement chez l'animal soumis préalablement à l'action de diverses substances du groupe de l'opium : morphine, héroine, pantopon, etc.

Sous l'action de ces substances injectées soit sous la peau, soit directement dans la circulation sanguine, l'excitabilité réflexe du centre inhibiteur de la respiration paraît être augmentée de la même manière que l'excitabilité automatique de ce centre inhibiteur comme l'ont constaté Prévost et Stern dans leurs recherches sur l'asphyxie.

C'est à cette augmentation de l'excitabilité réflexe et automatique du centre inhibiteur de la respiration qu'on doit attribuer le ralentissement du rythme respiratoire et l'arrêt de la respiration plus ou moins prolongé constaté dans l'empoisonnement par les substances opiacées.

L'effet de ces substances sur le centre inhibiteur de la respiration peut être neutralisé ou enrayé par l'administration des antidotes tels que l'atropine et le camphre et en outre par le carbonate de sodium injecté dans la circulation sanguine générale, ou mieux encore directement dans la circulation cérébrale (c'est à dire dans le bout périphérique de la carotide).

On constate que le rythme respiratoire, considérablement ralenti sous l'influence des substances opiacées, s'accélère peu à

peu redevient à peu près normal après l'administration d'atropine, de camphre et de carbonate de sodium.

En même temps l'excitation électrique du bout central du nerf vague ne provoque plus l'arrêt respiratoire quelle que soit la force de l'excitant.

Il parait donc que sous l'action des substances susnommées l'excitabilité réflexe du centre inhibiteur de la respiration a subi une diminution considérable. Cette diminution d'excitabilité se maintient même après administration ultérieure de doses massives de diverses substances opiacée.

Il reste encore à décider si cet affaiblissement de l'excitabilité réflexe du centre inhibiteur de la respiration constaté à la suite de l'administration de l'atropine, du camphre et du carbonate de sodium est dû à un effet paralysant direct de ces substances sur le centre inhibiteur ou s'il s'agit plutôt d'un renforcement d'activité du centre respiratoire antagoniste.

CONCLUSIONS EXPERIMENTALE

1) L'effet produit par l'injection sous-cutanés et intraveineuse des anesthésiques du groupe de l'opium doit être attribué à une augmentation de l'excitabilité réflexe ainsi que de l'excitabilité automatique du centre inhibiteur de la respiration.

2) L'administration de quelques antidotes des opiacés tels que le camphre et l'atropine, neutralise et prévient l'effet des substances opiacées sur le rythme respiratoire.

3) L'injection intraveineuse et mieux encore l'injection intracarotidienne de carbonate de sodium produit un effet analogue à celui du camphre et de l'atropine sur les centres respiratoires.

BIBLIOGRAPHIE

1.- J.L. Prévost et L. Stern, Recherches sur les respirations terminales et la pause, observées dans l'asphyxie, ainsi que dans l'anémie des centres nerveux. Arch. Inter. de Physiol.7-285-1906.

2.- E. Landergreen. Uber die Erstickungserscheinungen an den Kreislaufs und Athmungs-apparaten. Skandinav, Arch, f. Physiol.-I,7, I;I897

3.- O, Langendorf. Kleine Mitteilungen zur Athmungslehre, Arch, f. Physiol, 1861, 146.

4. M, Marckwald, die Athembewegung und deren Innervation beim Kaninschen. Ztschr. f. Biologie X.XIII, 149 à 284. I

5.- Spencer.- Philosoph, Transact, 182 b,- 201, 1894.

6.- Gourwitch.- Thèse de Berne 1882

7.- Cristiani.- Uber Athmungsnerwen und Athmungscentren, Arch, fur. Physiol, 1880, 295.-

8.- Kratschmer.- Sitzungsber. d. Wien, Akach, math, und physi. Kl. 2 Abteil. 62, 147, 1870.

9.- Fredericque. Etude expérimentale sur l'asphyxie aigüe 1885-86 ; p. 69 à 79 ;

10.- Krimer.- Untersuchungen uber die nächst Ursache des Hustens. Leipzig 1819 ;

11.- Hering et Breuer.- Sitsungsber. Wien Akad, math, naturwiss, Klasse. 2 Abteil 58.- 909, 1868 ;

12.- F, Bidder.- Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Nerves-Laryngeus supérior. Arch. f. anat. und Physiol. 1865, 492.

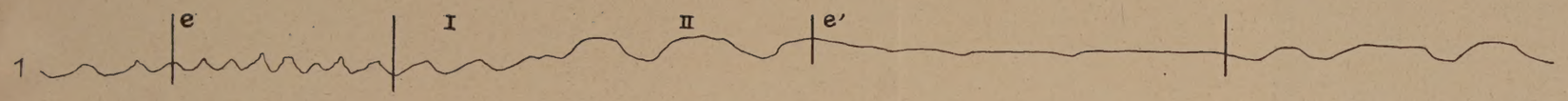
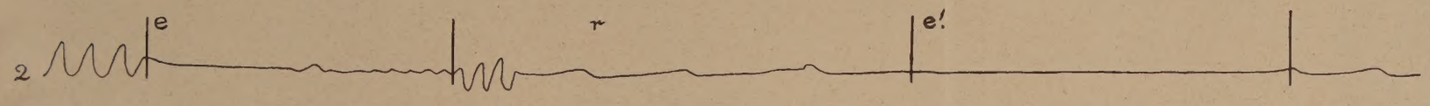
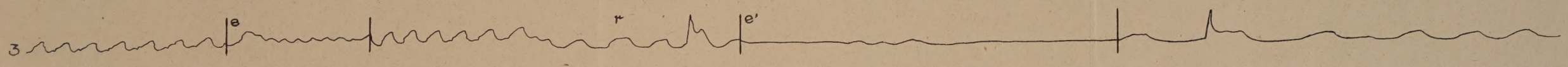
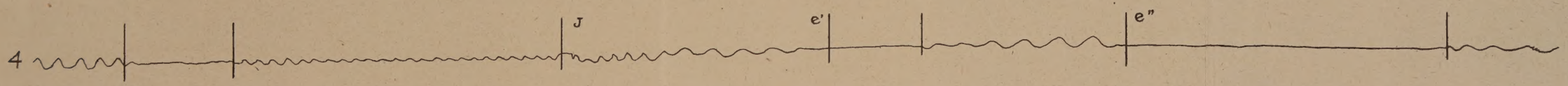
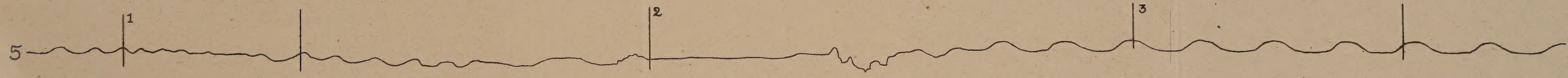
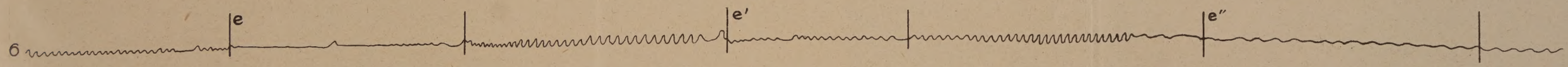
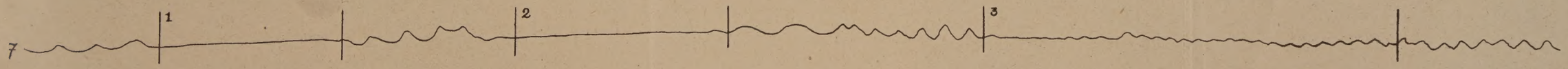
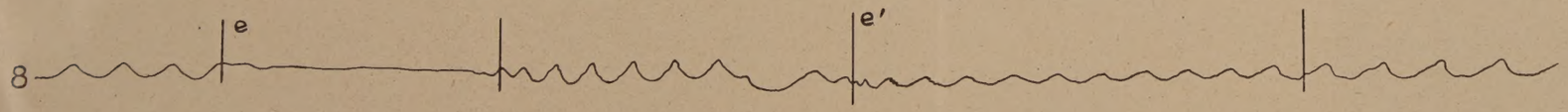
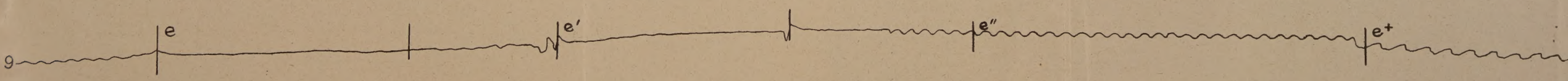
13.- J. Blumberg.- Unters. Uber die Hemmungsfunktion des Laryngeus

supérior. Dissert. Dorpat.

14.- Prévost et Stern.- Dissociation des réflexes du nerf laryngé-superieur par l'anesthésie, l'asphyxie et l'anémie des centres nerveux. Arch, Intern, de Physiol. V. 1907. 275.-

15.- Budge-Mémoire sur la cessation des mouvements inspiratoires provoqués par l'excitation du pneumogastrique. Acad. Sc. Paris, 1854. N° 39.

16.- J. G. Graham.- Ein neues spezifisches regulatorisches Nervensystèm dès Athmungscentrums. Arch, fur. Physiol. XXV.379 à 81.

17.- M, Lewandowsky . Die Regulierung der Athmung. Arch. fur. Physiol 1896, 195.-

Tracés des Expériences